



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208914

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 31 12 71

(21) (PV 9171-71)

(40) Zveřejněno 11 05 81

(45) Vydáno 01 11 82

(51) Int. Cl.³

C 07 D 457/00

(75)

Autor vynálezu

KRAJÍČEK ALOIS PhMr.,
IMMR ADOLF,
BERKA JAROSLAV PhMr.,
SPÁČIL JIŘÍ PhMr., OPAVA,
BERAN MILOŠ RNDr. CSc. a
SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob zpracování surového souhrnu námelových alkaloidů ergokryptin-ergokorninového typu na směs fosforečnanů

Předmětem vynálezu je způsob zpracování surového souhrnu námelových alkaloidů ergokryptin-ergokorninového typu na směs fosforečnanů alkaloidů, která je meziproduktem pro výrobu terapeuticky cenných preparátů.

Ergokryptin a ergokornin mají praktický význam, stejně tak jako ergokristin, ve formě jejich 9,10-dihydroderivátů, které jsou v lékařství široce užívány nejčastěji ve formě t.zv. tříslůžkového dihydroergotoxinu, tj. ve formě směsi dihydroergokryptinu, dihydroergokorninu a dihydroergokristinu, resp. jejich solí, přičemž jednotlivé složky jsou ve směsi zastoupeny v poměru si 1 : 1 : 1. Tento poměr může, dle potřeby terapeutické praxe, ve značné míře kolísat.

Pro zpracování surového souhrnu alkaloidů ergokryptin-ergokorninového typu na směs fosforečnanů obou alkaloidů přichází principiálně v úvahu postup použitý Bargerem a Carrem [J.Chem.Soc. **91**, 337 (1907)] pro přípravu fosforečnanu „ergotoxinu“, t.j. směsi fosforečnanů ergokristinu, ergokorninu a ergokryptinu (v dalším ergotoxinu) resp. vylepšení tohoto postupu dle čl. patentu č. 86237. Dle tohoto patentu je na fosfát ergotoxinu zpracovávána směs amorfních vínů alkaloidů získaná v podstatě přidávkem kyseliny vinné k roztoku

surového ergotoxinu ve směsi methanolu, nebo ethanolu, s etherem. Amorfní vinany alkaloidů se pak převedou vodně alkoholickou kyselinou fosforečnou ve směs krystalických fosfátů basí.

Podle našeho vynálezu se zpracuje surový souhrn alkaloidů ergokryptin-ergokorninového typu velmi účinně a ekonomicky přímo na směs fosfátů ergokryptinu, ergokorninu a ergokristinu tak, že se řečený souhrn smíchá se surovým souhrnem ergokristinovým a to v poměru daným potřebou určitého zastoupení jednotlivých alkaloidů v konečném produktu, a směs se vaří v prostředí absolutního ethanolu s minimálně jedním molekvivalentem kyseliny fosforečné (počítáno na primární fosfát basí), načež se vyloučená směs fosfátů alkaloidů buď přímo oddělí filtrací, nebo se napřed reakční směs naředí etherem a pak se fosfáty basí odfiltrují.

Výhody postupu podle našeho vynálezu jsou ve srovnání s předmětem čl.patentu č. 86237 následující: 1. surový souhrn alkaloidů, resp. směs obou souhrnů, není třeba zpracovávat na vinany levotočivých alkaloidů skupiny ergotoxinové (t.j. derivátů kyseliny D-lysergové). Při tomto postupu v menším či větším množství přítomné isomerní pravotočivé alkaloidy (deriváty kyseliny D-isolysergové)

zůstávají z největší části nevyužity pro přímé zpracování na fosfát ergotoxinu. 2. Při našem postupu jsou event. přítomné pravotočivé alkaloidy skupiny ergotoxinové postupně isomerisovány v alkaloidy levotočivé a ty se během reakce vylučují z roztoku ve formě fosfátů. Při postupu dle čl. patentu č. 86237 zůstávají v matečném louhu po oddělení fosfátu ergotoxinu pravotočivé alkaloidy, vzniklé isomerisací levotočivých basí vlivem vodné alkoholické kyseliny fosforečné, nevyužity pro přímé zpracování na fosfát ergotoxinu. 3. Použití vodné alkoholické kyseliny fosforečné dle čl. patentu č. 86237 vede k určitému snížení výtěžku na fosfát ergotoxinu v důsledku aci-isomerisace levotočivých (a rovněž pravotočivých) alkaloidů skupiny ergotoxinové. Tato isomerisace je při postupu dle našeho vynálezu prakticky eliminována. Uvedené přednosti našeho postupu oproti předmětu patentu čl. patentu č. 86237 byly již principiálně uvedeny v našem autorském osvědčení č. 208912. Nečekané a překvapující jsou následující skutečnosti vyplývající z našeho vynálezu:

Při zpracování samotného surového souhrnu alkaloidů ergokryptin-ergokorninového typu postupem dle našeho vynálezu získá se směs fosfátů ergokryptinu a ergokorninu v podstatně nižším výtěžku, než tvoří suma podílů fosfátů obou alkaloidů přítomná ve směsi fosfátů všech tří alkaloidů získané postupem podle vynálezu. Ergokristin ve směsi s ergokryptinem a ergokorninem se chová, za přítomnosti malého množství ostatních námellových alkaloidů a balastních látek přítomných v surových souhrnech alkaloidů, prakticky stejně při postupu dle vynálezu, jako ergokristin samotný (viz autorské osvědčení č. 208912). Naproti tomu přítomnost ergokristinu, resp. jeho fosfátu, v řečené směsi látek podstatně snižuje rozpustnost fosfátů ergokryptinu a ergokorninu v užitém prostředí a umožňuje tím zvýšení jejich výtěžku, rovněž díky kontinuální isomerisaci většiny přítomných pravotočivých isomerů těchto alkaloidů, tj. ergokryptininu a ergokornininu, v ergokryptin a ergokornin.

Postup dle vynálezu lze zvláště výhodně uplatnit v případě, že je požadována směs fosfátů ergokryptinu, ergokorninu a ergokristinu, v níž jsou jednotlivé alkaloidy zastoupeny v rozmezí 25–40%.

Při postupu podle vynálezu oba použité souhrny alkaloidů obsahují 60–95% alkaloidů. Z celkového obsahu alkaloidů může obsahovat surový souhrn ergokryptin-ergokorninového typu vyjma ergokryptinu a ergokorninu, přítomných v poměru asi 6 : 4, a surový souhrn ergokristinový, vyjma ergokristinu a asi 10% ergokryptinu, asi 10–15% ostatních alkaloidů ergotaminové a ergotoxinové skupiny, alkaloidů ve vodě rozpustných, alkaloidů klavinového typu a rozkladných produktů námellových alkaloidů reagujících pozitivně s van Urkovým činidlem.

Při poměru 3 : 2 surových souhrnů ergokryptin-ergokorninového typu a ergokristinového typu o výše uvedeném jejich složení zůstává poměr

ergokryptinu, ergokorninu a ergokristinu ve směsi jejich fosfátů získané postupem dle vynálezu zhruba stejný jako ve směsi výchozích surových souhrnů.

Při zpracování méně kvalitních surových souhrnů alkaloidů mohou se vedle fosfátů basí vyloučit z reakční směsi též balastní látky, které ztěžují další zpracování směsi. V takovém případě je účelné naředit horkou reakční směs ethanolom a po jejím vychladnutí přikapat ji do většího množství etheru; vyloučené fosfáty alkaloidů se oddělí filtrací.

Podrobnější data o postupu dle vynálezu jsou zachycena v příkladu provedení.

Příklad provedení

Zhomogenisovaná směs 600 g souhrnu alkaloidů ergokryptin-ergokorninového typu a 400 g souhrnu ergokristinového typu (složení souhrnů viz výše; navážky obou souhrnů jsou proměnlivé, uvedená čísla se vztahují na 100%-ní obsah alkaloidů v souhrnech) se vpraví do 6 litr. baňky opatřené zpětným chladičem s uzávěrem s bezvodým chloridem vápenatým, míchadlem, přívodem dusíku a dělicí nálevkou. Baňka je uložena ve vodní lázni, která se vyhřeje na 90 °C. Ke směsi souhrnů v baňce se přilije 2500 ml absolutního ethanolu denat. toluenem, předeřhátých téměř k varu, a za míchání se směs uvede do mírného varu za současného uvádění proudu dusíku nad hladinu směsi. Do vroucí směsi se vnese, během asi 5 min., směs 300 ml absolutního ethanolu a 208 g kyseliny fosforečné 85%ní (= 105 molekvivalentu) a směs se pak míchá, za mírného varu, 1,5 hod. Po 20 až 60 min. /v závislosti na kvalitě užitých souhrnů alkaloidů se začnou z roztoku vylučovat kyselé fosforečnany alkaloidů. Po ukončení zahřívání směsi se k ní přidá 1 litr absolutního ethanolu předeřhátého téměř k varu, pokračuje se v míchání, a směs se nechá volně vychladnout na asi 40 °C. Směs se pak vlije, za míchání do 30 litrů etheru. Získaná suspence fosfátů basí se míchá 10 min., fosfáty se odsají, promyjí etherem a suší při teplotě místnosti za vyloučení přímého světla. Získá se kolem 1200 g našedlé směsi fosfátů alkaloidů o obsahu basí 75–80%. Vyjma levotočivých alkaloidů ergotoxinové skupiny obsahuje produkt až několik málo procent pravotočivých alkaloidů a vedlejších alkaloidů obsažených v použitých souhrnech. Svoji kvalitou je produkt plně vyhovující pro další zpracování na krystalický ergotoxin požadovaného složení.

V případě, že jsou zpracovávány výše kvalitní souhrny alkaloidů získá se produkt vyhovující kvality odsátím fosforečnanů alkaloidů z vychladlé reakční směsi po jejím 1,5 hod. povaření, tj. bez zředění směsi etherem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob zpracování surového souhrnu námellových alkaloidů ergokryptin-ergokorninového typu

na směs fosforečnanů ergokryptinu, ergokorninu a ergokristinu vyznačený tím, že se řečený souhrn smíchá se surovým souhrnem ergokristinovým, a to v poměru daným potřebou určitého zastoupení jednotlivých alkaloidů v konečném produktu, a směs se vaří v prostředí absolutního ethanolu

s minimálně jedním molekvivalentem kyseliny fosforečné počítáno na primární fosfát, načež se vyloučená směs fosfátů alkaloidů buď oddělí filtrací, nebo napřed se reakční směs zředí etherem a pak se fosfáty basí odfiltrují.